

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Hiperplasia Congénita da Supra-Renal: a propósito de um caso clínico

Inês Catarina Patrício Rodrigues

JULHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Hiperplasia Congénita da Supra-Renal: a propósito de um caso clínico

Inês Catarina Patrício Rodrigues

Orientado por:

Dr^a Susana Rebelo Pacheco

JULHO'2017

Resumo

A Hiperplasia Congénita da Supra-Renal (HCSR) engloba um conjunto de patologias de transmissão autossómica recessiva, que resultam de defeitos enzimáticos da biossíntese do cortisol, na glândula supra-renal.

Das cinco enzimas envolvidas na esteroidogénese, a mais frequentemente afetada é a 21-hidroxilase (21-OH), sendo o seu défice responsável por mais de 90% dos casos de HCSR.

Dependendo da gravidade do defeito enzimático, consideram-se duas formas clínicas de HCSR por défice de 21-OH: a forma clássica e a forma não-clássica.

A HCSR clássica subdivide-se nas formas perdedora de sal e virilizante simples. Na primeira o défice enzimático é completo, resultando na ausência de cortisol e de aldosterona. Na segunda existe atividade enzimática residual, o que permite manter níveis de aldosterona suficientes para um balanço hidroeletrolítico adequado. Em ambas ocorre hiperandrogenismo, passível de causar ambiguidade genital nos recém-nascidos do sexo feminino. Por sua vez, a forma não-clássica cursa com fenótipos de menor gravidade.

No presente trabalho é apresentado um caso clínico ilustrativo desta patologia, servindo de ponto de partida para uma discussão mais aprofundada acerca das suas manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e complicações.

É ainda abordada a importância do diagnóstico e terapêutica pré-natal, salientando-se os seus benefícios e eventuais riscos materno-fetais.

Por último, tendo em conta a incidência considerável desta patologia (1:15 000 nados-vivos), e a possível ocorrência de complicações precoces e potencialmente fatais, sublinha-se o benefício da sua inclusão no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

Palavras-chave: Hiperplasia congénita da supra-renal · défice de 21-hidroxilase · hiperandrogenismo · Programa Nacional de Diagnóstico Precoce · crise perdedora de sal

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) refers to a group of autosomal recessive disorders where there is impairment of the cortisol biosynthesis, due to an enzymatic defect.

Of all the five key enzymes required for steroidogenesis, 21-hydroxylase (21-OH) is the most commonly affected, and its deficiency accounts for over 90% of all cases of CAH.

Depending on the severity of the enzymatic defect, CAH owing to 21-OH deficiency is divided into two clinical categories: classical and non-classical.

Classic CAH is further divided into the salt wasting and the simple virilizing forms. The former is caused by a complete absence of enzyme activity, resulting in an inadequate production of cortisol and aldosterone. In the latter, there is sufficient enzyme activity to ensure enough aldosterone production to maintain an adequate fluid and electrolyte balance. In both, there is hyperandrogenism, which may cause ambiguous genitalia in female newborns. In contrast, non-classic CAH is a mild form of the disease.

This paper presents a case report of newborn child diagnosed with this pathology, as well as a brief review of its most relevant aspects in daily practice, particularly its clinical presentation, diagnosis, treatment and complications.

It is also debated the value of prenatal diagnosis and treatment, along with its benefits and potential risks, for both the mother and the fetus.

Finally, considering the incidence of this pathology (1:15 000 live-births), as well as its potentially fatal early complications, its highlighted the benefits of its inclusion in the Portuguese newborn screening program.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia · 21-hydroxylase deficiency · hyperandrogenism · newborn screening program · salt-wasting crisis

The final work expresses the opinion of the author and not FML.

Índice

I.	<u>LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS</u>	4
II.	<u>INTRODUÇÃO</u>	5
III.	<u>CASO CLÍNICO</u>	7
IV.	<u>DISCUSSÃO</u>	10
	1) EPIDEMIOLOGIA	10
	2) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	10
	DIFERENCIAÇÃO SEXUAL	10
	CRESCIMENTO E PUBERDADE	11
	FERTILIDADE	12
	CRISES PERDEDORAS DE SAL	13
	HCSR NÃO-CLÁSSICA	14
	3) DIAGNÓSTICO	14
	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	14
	DIAGNÓSTICO GENÉTICO	15
	4) TERAPÊUTICA	16
	GLICOCORTICÓIDES	16
	MINERALOCORTICÓIDES	17
	DOSE DE STRESS	18
	CIRURGIA	19
	5) DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA PRÉ-NATAL	20
	6) DIAGNÓSTICO PRECOCE	22
V.	<u>CONCLUSÃO</u>	24
VI.	<u>AGRADECIMENTOS</u>	24
VII.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	25

Lista de siglas, abreviaturas e acrónimos:

ACTH	Corticotrofina
CAH	Congenital adrenal hyperplasia
CRH	Hormona libertadora de corticotrofina
DHEA	Dihidroepiandrosterona
DHEA-SO ₄	Sulfato de dihidroepiandrosterona
HCSR	Hiperplasia congénita da supra-renal
PNDP	Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
RN	Recém-nascido
SU	Serviço de urgência
TART	Tumores adrenais gonodais
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
17-OHP	17-hidroxiprogesterona
21-OH	21-hidroxilase

1. Introdução

A Hiperplasia Congénita da Supra-Renal (HCSR) engloba um conjunto de patologias autossômicas recessivas, resultantes de defeitos enzimáticos que comprometem a biossíntese do cortisol, a nível do córtex da glândula supra-renal.¹

Por sua vez, a diminuição da concentração plasmática de cortisol impossibilita o mecanismo de *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, causando um aumento da secreção da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e de corticotrofina (ACTH), com consequente hiper-estimulação e hiperplasia do córtex da supra-renal.^{2,3}

Mais de 90% dos casos de HCSR resultam do défice da enzima 21-hidroxilase (21-OH), tendo já sido identificadas mais de 140 mutações do seu gene codificador (CYP21A2).^{2,4} As diferentes mutações traduzem-se em percentagens de atividade enzimática distintas, o que determina a gravidade clínica.⁵

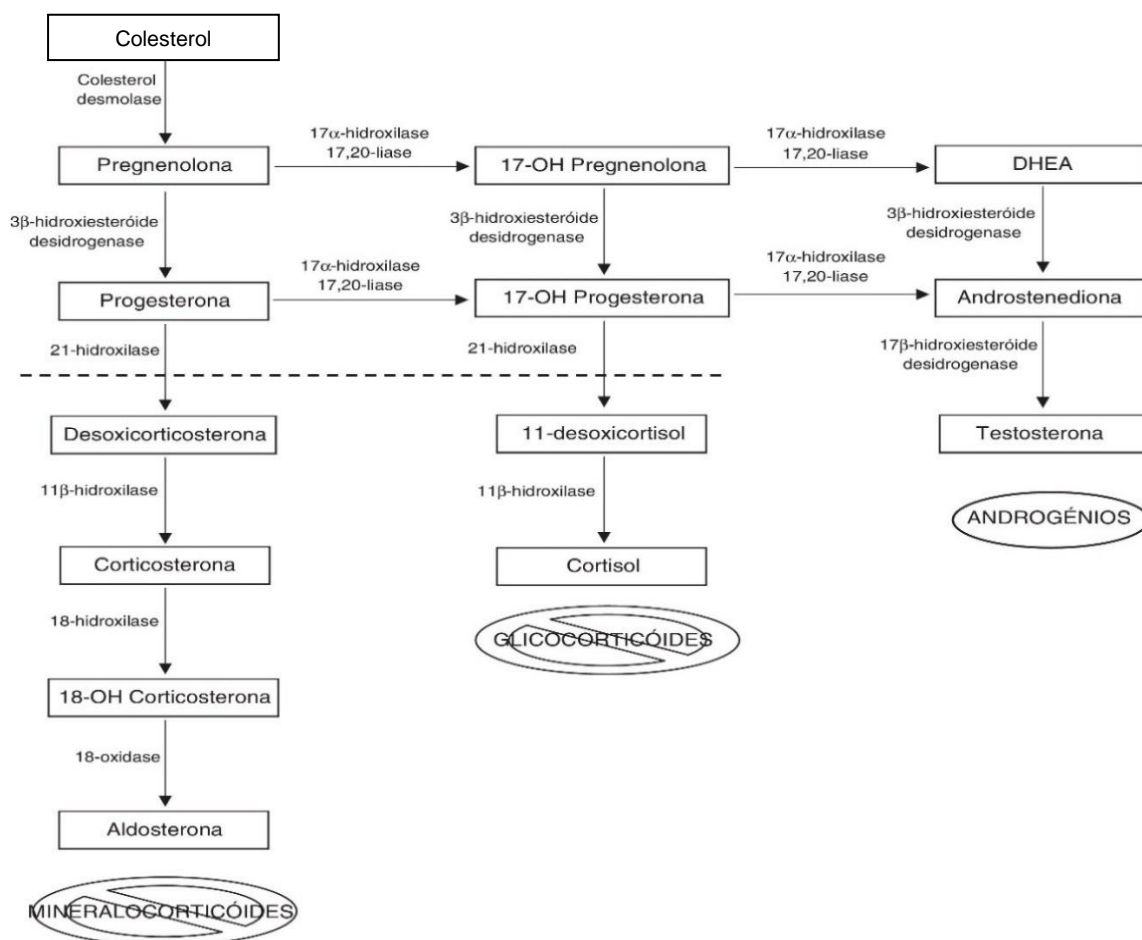


Fig. 1: Esquematização da esteroidogénese. A deficiência da enzima 21-hidroxilase provoca um défice de mineralocorticóides e de glicocorticóides e um excesso de androgénios (adaptada de Azevedo 2015).⁶

A 21-OH é responsável pela conversão da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-desoxicortisol (precursor do cortisol), e pela conversão da progesterona em desoxicorticosterona (precursor da aldosterona). Este défice enzimático conduz à acumulação das hormonas precursoras e o seu desvio para a via de produção dos esteróides sexuais (não dependente da 21-OH), com consequente hiperandrogenismo.⁶

Atendendo ao espectro de gravidade do défice enzimático, consideram-se duas formas clínicas de HCSR por défice de 21-OH: a forma clássica e a forma não-clássica.³

A HCSR clássica compreende a forma perdedora de sal e a forma virilizante simples. Na primeira, o défice enzimático é completo, bloqueando a síntese de cortisol e de aldosterona. Na segunda, existe actividade enzimática residual (1 a 2%), permitindo níveis de aldosterona suficientes para manter um balanço hidroelectrolítico adequado.⁴

A forma não-clássica cursa com fenótipos de menor gravidade, dada a maior atividade enzimática.⁷

É neste contexto que se apresenta o seguinte caso clínico, ilustrativo da importância do exame objetivo como ponto de partida para o diagnóstico da HCSR clássica, tanto mais que, ao contrário do que se verifica em alguns países da Europa, o rastreio desta patologia não está incluído no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. A propósito deste caso, abordar-se-ão também as principais manifestações clínicas desta patologia, bem como os desafios implicados no seu diagnóstico e tratamento.

2. Caso Clínico

Récem-nascido (RN) de termo, do sexo feminino, primeiro filho (G1P1) de pais jovens, saudáveis, não consaguíneos e sem antecedentes familiares relevantes. A gestação foi vigiada e decorreu sem intercorrências de relevo, não tendo sido detetadas alterações ecográficas (às 11, 20 e 30 semanas) ou analíticas, sendo a mãe imune à rúbeola e não imune à toxoplasmose.

O parto foi distócico, por ventosa, às 38 semanas e 3 dias de gestação. O índice de Apgar foi 6/8/9, tendo havido necessidade de reanimação com pressão positiva ao primeiro minuto, com boa recuperação subsequente. Sem outras intercorrências no pós-parto imediato. Apresentava a seguinte somatometria: peso 3905 gr (>P90), comprimento 51.5 cm (P50-90) e perímetro cefálico 35.5 cm (P90).

Ao primeiro exame objetivo a RN apresentava boa vitalidade, tónus adequado e fácies incaracterístico. Os órgãos genitais externos apresentavam hipertrofia clitoriana, sem demais alterações aparentes.

Iniciou aleitamento materno exclusivo na primeira hora de vida, com boa tolerância.

Ao 3º dia de vida foi transferida do berçário para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) por perda ponderal não fisiológica (12,5% do peso ao nascimento), hiperbilirubinémia (bilirrubina total de 22.8mg/dL), hiponatrémia (130 mmol/L) e hipercaliémia (6,37 mmol/L). A restante avaliação analítica foi normal, não evidenciando aumento dos parâmetros inflamatórios. O resultado da análise sumária de urina foi normal.

Pelas alterações descritas, iniciou hidratação e reposição de sódio (NaCl a 20%). Realizou também fototerapia dupla até ao 6º dia de vida, com normalização gradual do valor de bilirrubina.

Iniciou investigação pelo quadro descrito, tendo realizado ecografia pélvica ao 5º dia de vida: “ovários tópicos (direito 15 x 6mm e esquerdo 11 x 6mm) com folículos milimétricos bilaterais. Úteros em anteversão, de dimensões normais, com cerca de 26,5mm x 10mm x 7mm de contorno regular, espessura e ecogenicidade normal. Endométrio centrado e fino. Endocolo e canal cervical sem alterações. Vagina com morfologia normal. Imagem semelhante a pénis é compatível ecogenicamente com

clitóris hipertrofiado. Provável hipertrofia dos grandes lábios, sem identificação de verdadeira bolsa escrotal”.

Foi ainda realizada determinação do cariótipo, que se revelou normal e concordante com o sexo feminino (46, XX).

Ao 6º dia de vida obtiveram-se os seguintes doseamentos hormonais:

	Valor obtido:	Valor de referência:
ACTH (pg/mL)	259 (↑)	10 - 185
DHEA-SO ₄ (µg/dL)	7 500 (↑)	2,10 – 79
Cortisol sérico (µg/dL)	32,84	7,40 – 40,00
17-OHP (ng/dL)	> 7 000 (↑)	< 280
Testosterona livre (pg/mL)	> 57,90 (↑)	< 2,60
Delta-4-androstenediona (µg/L)	1,83 (↑)	< 0,30

Quadro 1: Doseamentos hormonais obtidos ao 6º dia de vida, com referência aos valores normais.

Atendendo ao quadro clínico descrito e aos resultados laboratoriais obtidos (incluindo a hiponatremia mantida ao longo da primeira semana de vida), considerou-se o diagnóstico de HCSR na forma perdedora de sal. Deste modo, foi instituída terapêutica de substituição hormonal com hidrocortisona (20mg/m²/dia – dividida em 3 tomas), fludrocortisona (0,05mg/dia em toma única) e ainda suplementação oral de sódio (NaCl 20% - 2 gr/dia).

Ao 10º dia de vida foram realizados novos doseamentos hormonais, tendo-se verificado um aumento dos valores de 17-OHP (118 300 ng/dL).

A evolução clínica foi favorável, com franca melhoria do estado geral e recuperação ponderal progressiva (peso à data da alta: 3830 gr). Teve alta hospitalar ao 21º dia de vida, sob o esquema terapêutico acima referido e com indicação para seguimento em consulta de endocrinologia e cirurgia pediátricas.

O resultado do estudo molecular do gene codificador da enzima 21-hidroxilase (CYP21A2), obtido aos 4 meses de idade, mostrou duas mutações distintas em cada um dos alelos estudados, confirmando-se o diagnóstico de hiperplasia congênita da supra-renal na forma clássica perdedora de sal.

Sem intercorrências até aos 8 meses de vida, altura em que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por recusa alimentar e vômitos incoercíveis, sem outros sintomas acompanhantes e sem omissões da medicação habitual. Ao exame objetivo a lactente apresentava-se prostrada, eupneica, com mucosas secas e depressão da fontanela anterior, sem outras alterações de relevo.

Laboratorialmente apresentava: leucocitose ($19,2 \times 10^9/L$), linfocitose ($10,6 \times 10^9/L$), aumento da ureia (44 mg/dL), creatinina normal (0,42 mg/dL), hiponatrémia (125 mmol/dL) e PCR $<0,29$ mg/dl. Gasimetria arterial com acidose metabólica (pH 7,386, PCO₂ 24,7 mmHg, HCO₃ 17,4 mEq/L, lactato 2,890 mmol/L). Exame sumário de urina colhida por sonda com nitritos positivos e leucocitúria (>500 leucócitos/mm³).

Dada a suspeita de infeção urinária com desidratação hiponatrémica iniciou hidratação com soro de reidratação oral, suplementação oral com sódio e antibioterapia empírica com amoxicilina e ácido clavulânico. Foi também realizado um aumento da dose de corticoesteróides habitual para uma dose de stress. A urocultura confirmou infeção urinária por *Escherichia coli* (>100.000 UFC/mL).

Durante o internamento houve uma evolução favorável, com progressiva melhoria do estado geral após hidratação e correção da natrémia. A lactente teve alta para o domicílio em D3 de internamento, sob antibioterapia, com indicação para manter a terapêutica com corticóides em dose de stress durante 3 dias, retomando posteriormente a terapêutica habitual.

Salientam-se outros dois internamentos em contexto de vômitos alimentares com desidratação hiponatrémica moderada, com necessidade de hidratação endovenosa e reajuste da dose de corticoterapia.

Atualmente, com 25 meses de idade, a criança apresenta-se bem, mantendo terapêutica e seguimento em consulta de endocrinologia e cirurgia pediátricas, aguardando a realização de clitoroplastia

3. Discussão:

I) Epidemiologia:

A HCSR clássica tem uma incidência global de 1 em cada 15 000 nados-vivos, sendo semelhante em ambos os sexos.^{7,8} Estima-se que 1 em cada 60 indivíduos seja portador de um gene mutado.⁵ A prevalência varia de acordo com a etnia e área geográfica, sendo particularmente frequente nos Esquimós Yupic do Alaska (1:180) e na ilha francesa de La Réunion (1:2 100).³

A forma não-clássica é mais comum e, apesar de subdiagnosticada, estima-se que tenha uma prevalência de 1 em cada 1 000 nados-vivos.^{1,3} É particularmente frequente na população de judeus Ashkenazi da Europa de Leste (1:27).²

II) Manifestações Clínicas:

Diferenciação Sexual:

A glândula supra-renal inicia a sua função secretora por volta da 7ª semana de gestação.⁹ Existindo défice de 21-OH ocorre acumulação contínua de androgénios, com consequente alteração da diferenciação sexual, que ocorre entre a 9ª e a 15ª semana de gestação.⁷

No sexo feminino, o hiperandrogenismo *in utero* pode condicionar virilização dos genitais externos, classificável segundo a escala de Prader:

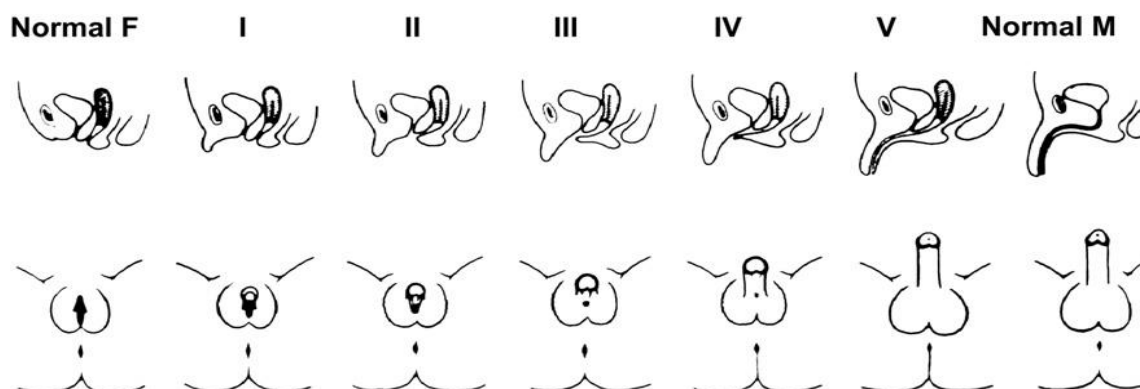


Fig. 2: Escala de Prader (adaptada de Nirmkarn, 2011).⁷

Estádio I: clitoromegália, sem outras alterações.

Estádio II: clitoromegália, fusão parcial dos grandes lábios e estreitamento do intróito vaginal.

Estádio III: clitoromegália, progressiva fusão labioescrotal e meato urogenital único (resultante da confluência entre uretra e vagina).

Estádio IV: clitóris fálico, fusão labioescrotal completa e meato urogenital na base do falo.

Estádio V: virilização masculina completa - clitóris de tamanho peniano, meato urogenital na glândula e fusão completa dos grandes lábios (semelhante à bolsa escrotal).^{7,10}

No seu extremo, as anomalias morfológicas podem ser indistinguíveis de órgãos genitais externos masculinos, assumindo-se criptorquidismo.¹⁰ Ressalve-se que o desenvolvimento dos órgãos genitais internos (útero, ovários e trompas de Falópio) é normal, pela ausência de produção de hormona anti-Mulleriana, secretada pelas células de Sertoli nos indivíduos do sexo masculino, impedindo o desenvolvimento dos órgãos genitais internos femininos.¹¹

No sexo masculino a diferenciação sexual não é significativamente afetada, podendo ocorrer pequenas alterações como hiperpigmentação escrotal e/ou aumento das dimensões do pénis.^{3,5}

Sendo a HCSR por défice da enzima 21-OH a causa mais comum de alterações da diferenciação sexual em recém-nascidos do sexo feminino, a abordagem inicial destes casos deve incluir os doseamentos hormonais necessários para o diagnóstico da HCSR, à semelhança do que foi feito no caso clínico apresentado.¹⁰

Crescimento e Puberdade:

Na ausência de terapêutica adequada, a exposição a concentrações elevadas de androgénios durante a infância pode levar a uma aceleração do crescimento somático com encerramento epifisiário prematuro e compromisso da estatura final (-1 a -1.5 desvios-padrão da altura prevista pelo potencial genético).¹²⁻¹⁴ Por outro lado, uma terapêutica com glicocorticóides acima das necessidades fisiológicas da criança pode, também, condicionar uma baixa estatura na idade adulta.⁷

O hiperandrogenismo é igualmente responsável pela ocorrência de pubarca precoce, com surgimento de pêlo púbico, pêlo axilar ou odor apócrino, antes dos 8 anos nas raparigas e dos 9 anos nos rapazes.⁵ Nas adolescentes pode surgir agravamento da clitoromegália, hirsutismo, alopecia e irregularidades menstruais. Nos rapazes pode haver um aumento contínuo das dimensões do pénis, não acompanhado pelo aumento de volume testicular, uma vez que os androgénios são de origem adrenal e não testicular. A ocorrência de acne severo é comum em ambos os sexos.^{5,15}

Fertilidade:

A infertilidade é uma questão pertinente na abordagem da HCSR, principalmente no sexo feminino. De facto, verifica-se que existem inúmeras variáveis que influem negativamente na capacidade reprodutiva da mulher com HCSR.¹⁶

Em primeiro lugar, são frequentes as irregularidades menstruais, podendo ocorrer oligomenorreia ou amenorreia primária.³ Existe ainda uma forte associação entre esta patologia e a Síndrome do Ovário Poliquístico, possivelmente devida aos elevados níveis de esteróides sexuais sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovários.⁷

Adicionalmente, as concentrações persistentemente elevadas de progesterona e 17-OHP durante a fase folicular, podem alterar as características do muco cervical e a maturação do endométrio.^{5,16}

Por último, as alterações da morfologia dos genitais externos têm um impacto negativo sobre a vida de relação da mulher, quer pelas suas implicações do ponto de vista psicológico, quer do ponto de vista estrutural.⁵ Calcula-se que todas estas alterações condicionem um menor número de relações estáveis, e consequentemente, um menor número de tentativas de gravidez.^{3,17}

Nos últimos anos, com a melhoria no acompanhamento médico, cirúrgico e psicológico destas doentes, tem-se verificado um aumento na taxa de sucesso de gestações de termo, sendo a maioria dos partos por cesariana.¹⁶

No sexo masculino, as alterações são de menor gravidade, havendo um menor comprometimento da fertilidade. Contudo, em doentes com uma terapêutica

inadequada, é frequente (95% dos casos) a ocorrência de tumores adrenais gonodais (*testicular adrenal rest tumours* – TART.)¹² Estes tumores desenvolvem-se a partir de células adrenais ectópicas localizadas nos testículos. Apesar de maioritariamente benignos, a sua localização pode causar obstrução dos túbulos seminíferos e consequentemente azoospermia obstrutiva.¹⁸

Crises perdedoras de sal:

Em cerca de 75% dos casos de HCSR clássica ocorre uma produção inadequada de aldosterona, com hiperexcreção renal de sódio e hipoexcreção de potássio, com consequente hiponatrémia, hipovolémia, hiperreninémia e hipercaliémia.¹⁵

O défice de aldosterona é agravado pelo défice concomitante de cortisol. Em situações normais, o cortisol permite um aumento da contratilidade cardíaca, bem como uma resposta adequada aos efeitos vasopressores das catecolaminas. Perante o seu défice há prejuízo da função cardíaca, e consequentemente, diminuição da taxa de filtração glomerular, com agravamento da hiponatrémia.¹¹

Adicionalmente, uma vez que o desenvolvimento da medula da supra-renal está dependente do cortisol, podem ocorrer defeitos na síntese de catecolaminas, o que contribui para a maior gravidade da apresentação clínica.^{15,19}

Por último, o acumular de precursores, nomeadamente 17-OHP, antagoniza os receptores de mineralocorticóides, exacerbando adicionalmente as consequências do defeito de aldosterona.^{7,15}

As crises de perda de sal ocorrem entre a primeira e a terceira semanas de vida. Caracterizam-se por um quadro de sintomas e sinais inespecíficos, nomeadamente: vómitos, letargia, choro fraco, reflexo de sucção débil, má evolução ponderal e desidratação. Laboratorialmente observa-se acidose metabólica, acompanhada de hiponatrémia, hipercaliémia, hipoglicémia, hiperreninémia.^{7,11,20} Pode haver progressão para hipotensão, arritmia e choque hipovolémico, sendo estas crises potencialmente fatais se não prontamente identificadas e tratadas.

Na ausência de alterações ao exame físico na HCSR clássica, principalmente no sexo masculino, a não existência de rastreio neonatal desta patologia poderá atrasar o

diagnóstico e instituição de terapêutica precoce com aumento de risco de crise aguda fatal.¹⁵

HCSR não-clássica:

Na forma não-clássica, a enzima 21-OH mantém cerca de 20 a 50% da sua atividade. Por conseguinte, a síntese de cortisol e aldosterona não está totalmente comprometida, mantendo-se contudo um aumento da produção de androgénios. Contudo, este aumento não é suficiente para causar alterações da diferenciação sexual.^{12,15}

Esta forma manifesta-se habitualmente no final da infância por sinais de hiperandrogenismo, como o surgimento de puberdade precoce e aumento da velocidade de crescimento, com possível compromisso da estatura final. No sexo feminino, o sinal mais frequente é o hirsutismo (59%), seguido de oligomenorreia (54%), acne (33%) infertilidade (13%), alopecia (8%) e amenorreia primária (4%). Todavia, alguns doentes são assintomáticos.^{5,6}

III) Diagnóstico:

Diagnóstico Laboratorial:

O diagnóstico da HCSR por défice de 21-OH é estabelecido pela concentração sérica de 17-OHP. A forma clássica cursa habitualmente com valores basais superiores a 10 000 ng/dl (valor de referência < 280 ng/dL).^{15,21} Contudo, cerca de 10% dos recém-nascidos de termo com esta patologia poderão apresentar valores basais de 17-OHP baixos nos primeiros dias de vida.¹⁵

Por norma, os doentes com a forma perdedora de sal têm níveis mais elevados de 17-OHP do que os doentes com a forma virilizante simples, o que evidencia a correlação entre a gravidade do defeito enzimático, ou seja do génotipo, e o fenótipo manifestado.^{3,15}

Na forma não-clássica a concentração sérica de 17-OHP pode não ser suficientemente elevada para estabelecer um diagnóstico, pelo que, a prova de estimulação com ACTH é o *gold standard* de diagnóstico. Este teste consiste em doseamentos sucessivos de 17-OHP, após a administração de ACTH sintética. Valores entre 1 500 e 10 000 ng/dl são indicativos da forma não-clássica e valores superiores a 10 000 ng/dl são sugestivos da forma clássica. ^{7,21}

No caso clínico descrito obtiveram-se doseamentos de 17-OHP aumentados (7 000 ng/dL ao 6º dia de vida e 118 300 ng/dL ao 10º dia), o que em conjunto com os restantes achados clínicos permitiu o diagnóstico.

Diagnóstico Genético:

O gene codificador da enzima 21-OH (CYP21A2) localiza-se no braço curto do cromossoma 6 (6p21.3). ^{1,11} Próximo deste localiza-se um pseudo-gene inativo, denominado CYP21A1P. ¹¹

Apesar do elevado grau de homologia entre ambos os genes (cerca de 98% da sua sequência nucleotídica é igual), a forma inativa acumulou mutações que condicionam um produto final sem função enzimática. ¹⁵

A maioria das mutações causadoras de défice da enzima 21-OH resultam de um de dois mecanismos: em 75% dos casos por transferência de sequências deletérias do pseudo-gene para o gene activo (conversão génica); e em 20% dos casos por crossing-over desigual durante a meiose, com deleções parciais ou completas do gene CYP21A2. ¹⁵ Cerca de 1 a 2% dos casos são causados por mutações *de novo*, não transmitidas por nenhum dos progenitores. ¹

Apesar do elevado número de mutações descritas na literatura, a maioria dos casos clínicos devem-se a 10 a 12 mutações mais frequentes. ⁵

A maioria dos doentes são heterozigotos compostos, ou seja, possuem mutações diferentes em cada um dos alelos, sendo a expressão clínica determinada pelo alelo com maior atividade enzimática. ^{2,11} Os indivíduos portadores de um único alelo mutado não têm doença clínica, ainda que possam apresentar alterações bioquímicas discretas. ⁶

Verifica-se, habitualmente, uma elevada concordância entre genótipo e fenótipo, particularmente nas formas mais graves de HCSR.^{1,2,22}

A genotipagem não é recomendada como primeira abordagem diagnóstica, utilizando-se quando persistem dúvidas após o diagnóstico laboratorial, ou na necessidade de aconselhamento genético. Dentro destas situações destaca-se a avaliação genética de mães com HCSR não-clássica, (uma vez que podem ser portadoras de uma mutação grave); e o estudo dos progenitores de uma criança afetada, por forma a facilitar o diagnóstico pré-natal numa segunda gestação.^{4,23,24} Retomando o caso clínico apresentado, numa perspectiva de uma segunda gestação, deverá ser oferecido aos progenitores o aconselhamento genético devido.

IV) Terapêutica:

A terapêutica da HCSR por défice de 21-OH assenta em dois princípios: correção dos défices hormonais e supressão da secreção excessiva de androgénios.¹²

Glicocorticóides:

A administração de glicocorticóides permite a reposição dos níveis normais de cortisol, restabelecendo o mecanismo de feedback negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Deste modo, há redução da hiperestimulação da glândula supra-renal e do hiperandrogenismo resultante.⁷

Durante a infância, a hidrocortisona é o fármaco de eleição, sendo administrada na dose de 10-15 mg/m²/dia dividida em três tomas diárias.²⁵ A semi-vida curta deste fármaco garante um maior perfil de segurança quanto ao risco de supressão do crescimento, quando comparado com os glicocorticóides de longa ação, como a prednisona e a dexametasona, usados frequentemente na terapêutica em adultos.²⁵

Ao longo do tratamento é necessário vigiar o crescimento da criança e o eventual surgimento de sinais e sintomas sugestivos de Síndrome de Cushing iatrogénica, nomeadamente: rápido aumento de peso, hipertensão arterial, estrias pigmentadas e osteopénia.¹¹

Os objetivos do tratamento passam pela obtenção de um crescimento adequado e desenvolvimento pubertário normal, com a dose de glicorticóides eficaz mínima.^{7,25}

A monitorização da eficácia do tratamento é feita pela medição dos níveis de 17-OHP e de androstenediona. As medições hormonais devem ser realizadas sempre à mesma hora, tendo também em conta o tempo decorrido desde a última toma de corticóide. Deste modo garante-se que são realizadas medições em condições semelhantes, de forma a permitir uma avaliação correta dos doseamentos obtidos.¹² Os níveis de 17-OHP devem ser mantidos na faixa de 100-1000 ng/dL, e os de androgénios dentro dos valores preconizados para a idade e género do doente.^{7,11}

Na forma não-clássica só se justifica o início de terapêutica com glicocorticóides em doentes que apresentem sinais ou sintomas de hiperandrogenismo.⁶

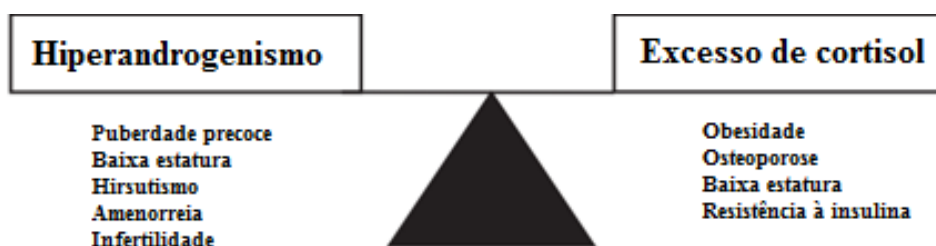


Fig. 3: A terapêutica da HCSR assenta no equilíbrio entre duas situações indesejáveis: o hiperandrogenismo e o excesso de cortisol. (adaptada de Merke, 2008)²⁶

Mineralocorticóides:

Na forma perdedora de sal é também necessária a reposição de mineralocorticóides, pela administração de fludrocortisona (0.05 a 0.2 mg por dia), concordante com o que foi realizado no caso clínico exposto.²⁵

Na forma virilizante simples ocorre secreção de quantidades suficientes de aldosterona com consequente manutenção de um balanço hidroeletrolítico adequado. Todavia, a fludrocortisona poderá também ser indicada no tratamento destes doentes, uma vez que contribui para uma supressão adicional do córtex da supra-renal, permitindo reduzir a dose de glicocorticóides necessária.^{4,15,25}

Nos recém-nascidos e lactentes é frequente a necessidade de suplementação com cloreto de sódio (1-2g/ dia), uma vez que a concentração de sal do leite materno e/ou de fórmula é insuficiente para compensar as perdas.^{4,25} Com o início da diversificação alimentar esta suplementação fica reservada para períodos de exercício físico extenuante ou em caso de temperaturas muito elevadas.^{15,26}

Pode monitorizar-se a terapêutica através da atividade da renina plasmática.^{15,25} Deve ser feita uma vigilância cuidadosa da pressão arterial e ionograma destas crianças. O surgimento de hipotensão, hipercaliémia e níveis elevados de renina podem indicar a necessidade de um aumento de dose, enquanto que o aparecimento de hipertensão, edema e taquicardia podem ser sugestivos de uma dose excessiva.¹⁵

Não está recomendada a terapêutica com fludrocortisona nas formas não-clássicas.²⁶

Dose de stress:

Em situações de stress físico intenso (como doenças infecciosas agudas, febre ou trauma), há um aumento fisiológico da secreção endógena de cortisol.¹² Na HCSR a incapacidade de produzir uma resposta semelhante, leva à necessidade de aumentar a dose de hidrocortisona (cerca de 2 a 3 vezes superior à dose de manutenção).^{7,27}

Este ajuste terapêutico, referido como dose de stress, deve ser mantido até à estabilização clínica do doente. Em caso de hospitalização, trauma *major* ou cirurgia, existem protocolos específicos de atuação para a realização desse mesmo ajuste.^{4,25}

Não é necessário alterar a terapêutica em situações de stress emocional ou antes da prática de exercício físico.²⁵ Uma vez que a hidrocortisona em doses superiores a 50 mg/m² tem atividade de mineralocorticóide, também não é necessário aumentar a suplementação de fludrocortisona.⁴

O défice de cortisol potencia a ocorrência de hipoglicémia e de desequilíbrios hidroelectrolíticos, sendo fundamental vigiar a glicose capilar e o ionograma da criança doente.^{3,27}

É necessário que as famílias estejam devidamente informadas para agirem adequadamente nestas situações.^{7,8}

No caso clínico apresentado, a não adequação da terapêutica perante uma intercorrência infecciosa (infecção do trato urinário por *Escherichia coli*), levou a uma descompensação clínica da doente, com desidratação e alterações iónicas. A situação ficou estabilizada aquando do ajuste da medicação habitual para uma dose de stress, tal como ocorreu nos dois internamentos subsequentes mencionados no caso clínico.

Cirurgia:

Nas últimas décadas tem sido preconizada uma correção cirúrgica precoce das alterações da diferenciação sexual feminina, no contexto da HCSR clássica, sendo normalmente realizada no primeiro ano de vida. Esta temática tem sido extensamente debatida, existindo opiniões divergentes quanto aos timings ideais para a realização da cirurgia. Alguns profissionais e grupos de doentes advogam que a intervenção deverá ser protelada até que a criança possa participar na tomada de decisão.^{12,21} A falta de estudos que atestem os resultados de uma abordagem precoce vs uma abordagem deferida contribuem para a crescente controvérsia.^{7,12}

Os consensos atuais recomendam que, em meninas com virilização severa (Escala de Prader ≥ 3), a genitoplastia seja realizada durante o primeiro ano de vida.²⁵ Em meninas com um menor grau de virilização é possível que a clitoromegália se torne menos evidente com o crescimento e terapêutica, favorecendo a decisão de adiar a cirurgia, à semelhança do caso clínico apresentado.⁴

Os objetivos da cirurgia corretiva passam pela remoção do tecido erétil excessivo, preservando a inervação sensitiva do clítoris (clitoroplastia), e ainda, pela construção de um canal vaginal adequado (vaginoplastia), quando necessário. Ademais, a correção da confluência vagino-uretral previne a ocorrência de infeções urinárias de repetição.^{12,23}

A abordagem destes casos requer um trabalho multidisciplinar, devendo ser fornecida aos pais toda a informação disponível, para que possam tomar uma decisão devidamente informada.

V) Diagnóstico e Terapêutica Pré-Natal:

Atualmente é possível o diagnóstico pré-natal da HCSR por défice de 21-OH, e a instituição de terapêutica durante a gestação. O tratamento pré-natal tem por objetivo evitar a virilização dos genitais externos femininos e, conseqüentemente, as alterações psicossociais associadas e/ou a necessidade de cirurgia reconstrutiva.²⁵

Por norma, o diagnóstico é efectuado através do estudo genético de células obtidas por biópsia das vilosidades coriônicas (entre a 9ª e a 10ª semana de gestação), ou por amniocentese (entre a 15ª e a 18ª semanas de gestação). Alternativamente pode ser realizado por tipagem HLA, ou ainda, por doseamento dos níveis 17-OHP no líquido amniótico.¹¹

O tratamento consiste na administração de dexametasona à mãe, na dose de 20 µg/kg/dia (baseado no peso prévio à gravidez), em três tomas diárias, num máximo de 1,5 mg/dia.²³ O uso da dexametasona prende-se com a sua capacidade de atravessar a placenta, uma vez que não é inactivada pela 11β-hidroxiesteróide desidrogenase placentária.²⁵

Em aproximadamente 80 – 85% dos casos, a terapêutica pré-natal é bem sucedida.^{25,27} As situações de insucesso relacionam-se, habitualmente, com o início tardio do tratamento, a sua subdosagem ou interrupção.^{23,25}

Habitualmente o diagnóstico pré-natal é aconselhado a pais de crianças com HCSR, ou com história familiar positiva (parente em primeiro grau afetado).²⁷ Contudo, uma vez que a produção adrenal de androgénios tem início por volta da 7ª semana de gestação e a organogénese genital por volta da 9ª, em casos de risco, o tratamento deverá ser iniciado assim que seja confirmada a gravidez, ou seja, antes de ser possível a confirmação diagnóstica. O tratamento é posteriormente descontinuado caso se trate de um feto do sexo masculino, ou do sexo feminino sem mutação do gene CYP21A2.²⁸

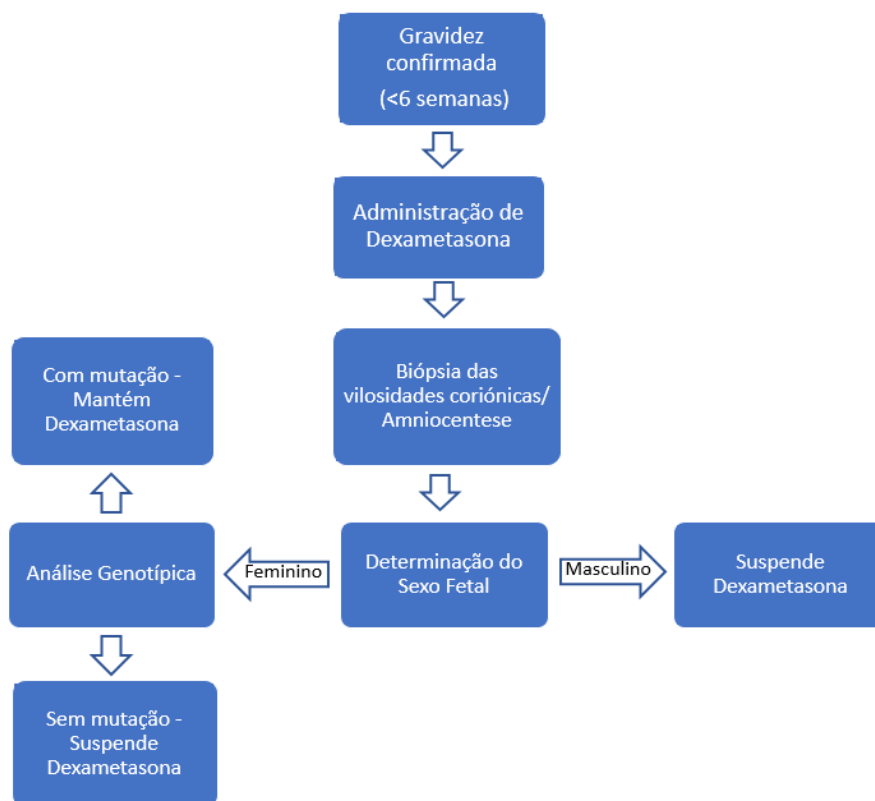


Fig. 4: Esquematização do diagnóstico pré-natal da HCSR por déficit de 21-OH (adaptada de Speiser, 2000).¹¹

Atualmente, encontram-se em desenvolvimento novas técnicas que possibilitem efetuar um diagnóstico atempado, de forma a evitar o tratamento desnecessário de fetos saudáveis. Dentro destas, a avaliação do DNA fetal presente no plasma materno tem vindo a revelar-se eficaz, tendo ainda a vantagem de ser uma técnica não invasiva e por isso com menos riscos associados.²⁸

Apesar dos benefícios descritos, a terapêutica pré-natal da HCSR não deixa de ser uma temática controversa. Sendo uma doença autossômica recessiva, a probabilidade de nascer uma criança do sexo feminino afetada é de 1/8, quando ambos os progenitores são portadores de uma mutação. Uma vez que, para ser eficaz, a terapêutica deve ser iniciada antes do diagnóstico, sete em cada oito fetos será submetido a terapêutica desnecessariamente.^{25,27}

Efetivamente a segurança a longo prazo da terapêutica com dexametasona ainda não está completamente estabelecida.²³ Alguns estudos apontam para a possível ocorrência de complicações maternas, tais como: ganho de peso excessivo, ocorrência de edema, estrias, hipertensão arterial, diabetes gestacional ou Síndrome de Cushing iatrogénico.¹¹

Ainda assim, segundo a bibliografia consultada, os possíveis efeitos secundários são ligeiros, não representando um risco *major* para a mãe.²⁵ Os efeitos teratogénicos da terapêutica com dexametasona em doses elevadas estão bem estabelecidos.²⁵ Porém, para as doses mais baixas usadas na terapêutica pré-natal da HCSR, a maioria dos estudos afirma que não existem evidências de que haja um aumento do risco fetal, sendo contudo necessária uma maior investigação nesta área.^{3,23,25,28}

Não obstante, segundo a literatura atual, a terapêutica pré-natal da HCSR é benéfica, eficaz, e permite uma diminuição substancial das comorbilidades a longo prazo desta patologia.^{28,29}

VI) Diagnóstico Precoce:

A HCSR afigura-se como uma patologia passível de ser incluída no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP), uma vez que é relativamente frequente, existem testes de diagnóstico fiáveis e a rápida instituição da terapêutica altera significativamente o curso da doença, com redução da sua morbilidade e mortalidade.^{4,25}

Atualmente, o rastreio neonatal da HCSR está incluído no programa nacional de dezanove países europeus, e nos EUA.^{23,30} A metodologia de rastreio assenta no doseamento dos níveis de 17-OHP no cartão de Guthrie.^{23,25}

Para que o rastreio seja sensível, o valor *cut-off* de 17-OHP tem de ser baixo. Com esta margem de segurança, cerca de 1% dos testes realizados são positivos. Ora, tendo em conta a prevalência desta doença (1:15 000), conclui-se que existe uma elevada taxa de falsos positivos.²⁵ Para esta situação também contribui o facto de que, em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, o valor de 17-OHP ser, por norma, mais elevado do que o normal. De forma a mitigar esta questão, em alguns países foram estabelecidos valores *cut-off* específicos, com base na idade gestacional e o peso à nascença, tendo-se verificado melhores resultados.^{21,25,31}

Assim, perante um rastreio positivo, recomenda-se um segundo exame confirmatório por novos doseamentos hormonais e posteriormente, se indicado, análise genética.²⁵

Em Portugal o rastreio da HCSR não está, ainda, incluído no PNDP. No final da década de 80 foi desenvolvido um estudo-piloto com vista à introdução desta patologia no PNDP. A decisão foi adiada por se ter constatado que o diagnóstico clínico era mais célere, face à demora que então existia na obtenção dos resultados do rastreio.³² Em 2015 foi retomada a iniciativa de incluir esta patologia no PNDP, estando a proposta novamente em fase de estudo.³³

O rastreio neonatal torna-se particularmente importante nos recém-nascidos do sexo masculino com a forma perdedora de sal, uma vez que, por não apresentarem alterações ao exame objetivo, recebem alta hospitalar sem diagnóstico, e consequentemente, sem terapêutica instituída. Constituem portanto um grupo vulnerável para a ocorrência de crises perdedoras de sal potencialmente fatais, nas primeiras semanas de vida. Tendo em conta que nem sempre é possível a obtenção de um diagnóstico efetivo em casos de morte súbita em recém-nascidos, é difícil fazer uma comparação direta das taxas de morte por HCSR entre populações rastreadas e não-rastreadas. Os benefícios efetivos do rastreio só podem ser inferidos tendo em conta o número de meninos diagnosticados com esta forma de HCSR.²⁵

Nos países em que se implementou o rastreio verifica-se que também os meninos com a forma virilizante simples obtêm vantagens com o diagnóstico precoce. De outra forma seria provável que estas crianças só fossem diagnosticados quando apresentassem uma rápida maturação óssea, possivelmente já com compromisso da sua estatura final.

No caso do sexo feminino, o diagnóstico clínico poderá ser evidente, dadas as alterações da diferenciação sexual. Não obstante, o rastreio neonatal mantém a sua utilidade, não só por permitir uma confirmação diagnóstica mais atempada, mas principalmente, em casos alterações subtis não sugestivas da patologia.²⁵

4. Conclusão:

A hiperplasia congénita da supra-renal é uma patologia crónica, complexa, que requer uma abordagem multidisciplinar. Só assim é possível garantir um acompanhamento adequado destes doentes, em prol da sua qualidade de vida.

O diagnóstico e tratamento desta patologia *in utero* representa um avanço significativo na sua abordagem, possibilitando evitar os efeitos deletérios do hiperandrogenismo pré-natal sobre a diferenciação sexual feminina, e deste modo, todas as consequências associadas.

Por último, a inclusão desta patologia no PNDP deve ser alvo de debate, uma vez que se afigura como vantajosa, dado que o seu diagnóstico e tratamento atempado reduz significativamente a mortalidade e morbilidade características desta patologia.

5. Agradecimentos

Agradeço à Dra. Susana Pacheco por ter embarcado comigo neste desafio, pela sua disponibilidade a qualquer hora, dedicação, sentido prático e incentivo.

Agradeço aos amigos com os quais partilhei esta caminhada, em especial à Joana, à Raquel, à Mariana e à Margarida, por toda a preocupação e ajuda.

Ao Carlos, por toda a paciência, carinho e motivação.

Aos meus pais, pelo seu apoio incondicional, sem o qual não me teria sido possível concluir este percurso.

6. Bibliografia:

1. Hannah-Shmouni, F., Chen, W. & Merke, D. P. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1–24 (2017).
2. Nimkarn, S., New, M. I. & Yau, M. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Genet. Diagnosis Endocr. Disord.* 165–172 (2016).
3. Merke, D. P. & Bornstein, S. R. Congenital Adrenal Hyperplasia : 365, 2125–2136 (2005).
4. Sharma, R. & Seth, A. Congenital adrenal hyperplasia: Issues in diagnosis and treatment in children. *Indian J. Pediatr.* 81, 178–185 (2014).
5. Witchel, S. F. & Azziz, R. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 24, 116–126 (2011).
6. Azevedo, T., Martins, T., Carlos, M. & Rodrigues, F. Revista Portuguesa de Endocrinologia , Diabetes e Metabolismo Hiperplasia congénita da suprarrenal não clássica – aspetos relevantes para a prática clínica. *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes e Metab.* 9, 59–64 (2015).
7. Nimkarn, S., Lin-Su, K. & New, M. I. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr. Clin. North Am.* 58, 1282–1300 (2011).
8. Fleming, L., Van Riper, M. & Knafl, K. Management of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia—An Integrative Review of the Literature. *J. Pediatr. Heal. Care* (2017).
9. Goto, M. Pituitary-Adrenal Axis During Human Development. *Clin. Pediatr. Endocrinol. case reports Clin. Investig. Off. J. Japanese Soc. Pediatr. Endocrinol.* 16, 37–44 (2007).
10. Sperling, M. A. *Pediatric Endocrinology.* (2015).
11. Speiser, P. W. & White, P. C. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 30, 31–59, vi (2000).

12. Kim, M. S., Tseng, T., Koppin, C. M. & Mitchell, E. Congenital Adrenal Hyperplasia in the Adolescent. *Handb. Gynecol.* (2016).
13. Eugster, E. A. et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. *J. Pediatr.* 138, 26–32 (2001).
14. Muirhead, S., Sellers, E. A. C. & Guyda, H. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 141, 247–252 (2002).
15. Speiser, P. W. & White, P. C. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 349, 776–88 (2003).
16. Conway, G. S., Casteràs, A., De Silva, P. & Rumsby, G. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): Normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 70, 833–837 (2009).
17. Hagenfeldt, K., Janson, P. ., Holmdahl, G. & et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum. Reprod.* 23, 1607–1613 (2008).
18. Claahsen - Van der Grinten, H. L., Hermus, A. R. M. M., Sweep, C. G. J. & Otten, B. J. Testicular Adrenal Rest Tumours in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* (2009).
19. Merke, D. P. et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 343, 1362–8 (2000).
20. Borges, T. Formas clássicas. *Nascer e Crescer XXI*, 2012 (2012).
21. Levine, L. S. & Oberfield, S. E. Congenital Adrenal Hyperplasia: *Pediatr. Endocrinol. A Pract. Clin. Guid.* 227–247 (2003).
22. Speiser, P. et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Invest.* 90, 584–95 (1992).
23. Parsa, A. A. & New, M. I. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 165, 2–11 (2016).

24. Speiser, P. W. Congenital Adrenal Hyperplasia. *F1000 Fac. Rev.* 4, 165–172 (2015).
25. Phyllis, W. S. *et al.* Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 4133–4160 (2010).
26. Merke, D. P. Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 653–660 (2008).
27. Clayton, P. E. *et al.* Consensus: Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4048–4053 (2002).
28. Kazmi, D. *et al.* New Developments in Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2–4 (2016).
29. New, M. I. *et al.* Prenatal Diagnosis for Congenital Adrenal Hyperplasia in 532 Pregnancies. 86, 5651–5657 (2001).
30. Therrell, B. L. *et al.* Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin. Perinatol.* 39, 171–187 (2015).
31. Roscher, A. A., Liebl, B., Olgemoller, B., Fingerhut, R. & Becker, L. Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Adjustment of 17-Hydroxyprogesterone Cut-Off Values to Both Age and Birth Weight Markedly Improves the Predictive Value. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 5790–5794 (2003).
32. Osório, R. V. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce- Relatório de Actividades 2008. (2008).
33. Vilarinho, L., Diogo, L. & Costa, P. *Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2015.* (2015).